



Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets

⑪ Numéro de publication:

0 256 933  
A1

⑫

## DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

⑬ Numéro de dépôt: 87401824.5

⑭ Date de dépôt: 06.08.87

⑮ Int. Cl.4: A 61 K 31/235  
A 61 K 9/54

⑯ Priorité: 08.08.86 FR 8611540

⑰ Date de publication de la demande:  
24.02.88 Bulletin 88/08

⑲ Etats contractants désignés:  
AT BE CH DE ES GB GR IT LI LU NL SE

⑳ Demandeur: ETHYPHARM, Société Anonyme  
21 rue Saint-Mathieu Zone Industrielle  
F-78550 Houdan (FR)

㉑ Inventeur: Boyer, Jean-François  
73 rue des Jeux de Billes  
F-78550 Houdan (FR)

㉒ Mandataire: Pinguet, André  
CAPRI 28 bis, avenue Mozart  
F-75016 Paris (FR)

㉓ Procédé de préparation d'un médicament à base de fénofibrate, médicament obtenu par ce procédé.

㉔ Médicament sous forme de granules à base de fénofibrate, chaque granule comportant un noyau neutre, une couche à base de fénofibrate et une couche de protection, caractérisé en ce que, dans la couche à base de fénofibrate, celui-ci est présent sous forme de microparticules cristallines de dimension inférieure ou égale à 50 microns, et de préférence de l'ordre de 10 microns.

BEST AVAILABLE COPY

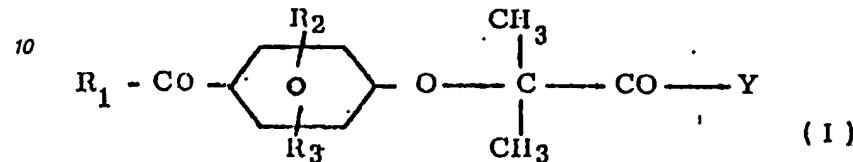
EP 0 256 933 A1

## Description

## PROCEDE DE PREPARATION D'UN MEDICAMENT A BASE DE FENOFIBRATE, MEDICAMENT OBTENU PAR LE PROCEDE

La présente invention a pour objet un nouveau procédé de préparation d'un médicament à base de fenofibrate, ainsi que le médicament obtenu par ce procédé.

On rappelle que le fenofibrate est le para-(4-chlorobenzoyl)-phénoxyisobutyrate d'isopropyle. Dans la présente demande, on désigne par l'expression "fenofibrate et ses dérivés" les composés de formule I



dans laquelle R<sub>1</sub> représente un groupement phényle ou un groupement phényle substitué par un ou plusieurs -CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub> ou halogènes (notamment fluor, chlore ou brome).

R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou d'halogène (de préférence fluor, chlor ou brome), un groupement alkyle ou alkoxy ayant 1 à 5 C ou un groupement -CF<sub>3</sub>, -SCH<sub>3</sub>, -SOCH<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> ou -OH, et Y représente un groupement -OH, un groupement alkoxy inférieur, de préférence en C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>, un groupement -NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, un groupement -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N R<sub>4</sub>R<sub>5</sub> ou un groupement -O-alkylène-NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, l'alkylène ayant notamment 2 à 6 atomes de carbone R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub>, identiques ou différents, représentant chacun un atome d'hydrogène, un groupement alkyl en C<sub>1</sub> - C<sub>5</sub>, un groupement cycloalkyle en C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>, de préférence en C<sub>5</sub> - C<sub>6</sub>, un groupe aryle ou aryle substitué sur le reste aromatique par un ou plusieurs groupements halogènes, méthyle ou -CF<sub>3</sub>, ou bien R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont reliés, soit un groupe n-hétérocyclique ayant 5 à 7 sommets pouvant renfermer un second hétéroatome choisi parmi N, O et S, et pouvant être substitué, soit un reste amide dérivé de la lysine ou de cystéine.

Bien entendu, l'expression fenofibrate et ses dérivés englobe en outre les sels d'addition d'acides pharmaceutiquement acceptables, susceptibles d'être obtenus à partir des composés de formule I.

On sait que le fenofibrate est utilisé pour le traitement des hyperlipidémies, hypercholestérolémies et hypertriglycéridémies endogènes de l'adulte. Ainsi, on peut observer chez l'homme soumis à un traitement par le fenofibrate, à raison de 300 à 400 mg par jour, une réduction de la cholestérolémie de 20 à 25% et une réduction de la triglycéridémie de 40 à 50%.

Le produit inchangé n'est pas retrouvé au niveau plasmatique. Le métabolite majeur plasmatique est l'acide fenofibratique.

La concentration plasmatique maximale est atteinte en moyenne cinq heures après l'ingestion du médicament. La concentration plasmatique moyenne est de l'ordre de 15 microgrammes/ml pour une posologie de 300 mg de fenofibrate par jour. Ce taux est stable tout au long des traitements continus.

L'acide fenofibratique est fortement lié à l'albumine plasmatique et peut déplacer les antivitamines K des sites de fixation protéïniques et potentialiser leur effet anticoagulant.

La demi-vie plasmatique d'élimination de l'acide fenofibratique est de l'ordre de 20 heures.

Dans ces conditions, on comprend qu'une seule absorption par jour est suffisante.

Conformément à la présente invention, on a observé que le fenofibrate avait une mauvaise solubilité dans les liquides aqueux, d'où une absorption inégale dans le tube digestif, et l'on a imaginé une forme galénique favorisant de façon considérable l'absorption dans le tube digestif.

La présente invention a pour objet un médicament sous forme de granules à base de fenofibrate, chaque granule comportant un noyau neutre, une couche à base de fenofibrate et une couche de protection. Dans la couche à base de fenofibrate, celui-ci est présent sous forme de microparticules cristallines de dimension inférieure ou égale à 50 microns, et de préférence de l'ordre de 10 microns.

Cette structure est obtenue conformément à la présente invention, par un procédé remarquable notamment en ce qu'il comprend l'étape de projeter sur les noyaux neutres une couche extérieure humide et collante, puis l'étape de projeter sur cette couche humide des micro-particules de fenofibrate avec évaporation rapide de l'humidité pour empêcher l'humidité de la couche humide de dissoudre les microparticules de fenofibrate, tout en permettant la fixation desdites microparticules de fenofibrate sur les noyaux, puis l'on répète ces deux étapes jusqu'à ce qu'une quantité suffisante de fenofibrate soit fixée sur ceux ci.

La couche humide et collante peut être avantageusement constituée par une solution alcoolique ou une suspension acqueuse d'un polymère, la solution alcoolique pouvant être préparée à partir des alcools usuels en pharmacie.

On va décrire maintenant, à titre d'exemple, la fabrication d'une forme de réalisation du médicament selon la présente invention.

On prépare des grains neutres pour former les noyaux ou âmes neutres, de façon classique. Par exemple, chaque grain peut être un cristal de saccharose de 0,3 mm de diamètre. Sur ces cristaux, on pulvérise une suspension d'amidon de maïs à 27,5 en poids dans du sirop de sucre à chaud (préparé par exemple en

BEST AVAILABLE COPY

dissolvant 73 kg de sucre dans 32 kg d'eau : 27 kg d'amidon, 73 kg de sucre, 32 kg d'eau). Le sirop est projeté à 50°C dans une turbine elle-même chauffée à 50°C. La quantité projetée est ajustée pour que, quand le diamètre de chaque grain passe de 0,3 à 0,6 mm, le grain ait une teneur en amidon de 25 % environ en poids, pour 75 % environ de saccharose, une fois l'eau du sirop évaporée.

Ensuite, on met les noyaux neutres en rotation dans une turbine, et on les mouille avec une solution alcoolique à 12,5 % en poids d'un polymère métacrylique (alcool à 95°). Les grains deviennent humides et collants. On projette alors une poudre de fénofibrate, obtenue en broyant des cristaux jusqu'à obtention de microparticules

Les microparticules doivent avoir des dimensions inférieures à 50 microns, et de préférence inférieures à 30 microns. Avantageusement, une partie des particules a une dimension inférieure à 10 microns. Une poudre typique présente la distribution de dimensions suivantes :

100 % < 30 microns  
99,5 % < 20 microns  
98 % < 10 microns  
88 % < 5 microns

On sèche aussitôt très rapidement pour ne pas laisser le temps à l'alcool de dissoudre le fénofibrate (courant d'air dans la turbine). On évite la destruction de la structure micronisée qui présente une surface considérable favorisant l'absorption. On ne peut déposer ainsi qu'une seule épaisseur de microparticules, fixées par adhérence sur le grain collant. L'opération mouillage -projection - séchage peut être faite en 1 ou 2 minutes environ. On recommence ces opérations de mouillage et de projection de microparticules jusqu'à ce que la totalité de la poudre soit incorporée.

Enfin, on procède à un enrobage de protection par exemple par une mince couche de polymère métacrylique, représentant 1 % en poids environ de chaque granule.

Les granules ainsi obtenus sont répartis en gelules, avec un dosage de 250 mg de fénofibrate par gelule. La structure de la couche de fénofibrate est analogue à celle d'une éponge, dont les pores contiennent des microparticules de fénofibrate. L'éponge est constituée par un liant soluble dans un milieu aqueux : métacrylate ou polyvinylpyrrolidone. Une fois le liant dissous, les microparticules de fénofibrate sont libérées et peuvent présenter la totalité de leurs surfaces pour le processus d'absorption dans les milieux acqueux intestinaux.

Un exemple de formulation est le suivant :

- fénofibrate : 400 kg
- grains neutres : 110 kg (sucre et/ou amidon)
- polyvinylpyrrolidone et/ou métacrylate : 20 kg

Sur les 20 derniers kg, environ 5 kg sont utilisés pour former l'enveloppe de protection (environ 1 % en poids du total), le reste, environ 15 kg, est utilisé pour lier les microparticules de fénofibrate, avec utilisation temporaire d'alcool comme solvant.

La quantité de liant est déterminée pour que l'on obtienne au moins 65 % de fénofibrate libéré en une heure, dans un milieu liquide à base acqueuse.

Cette proportion peut être mesurée de la façon suivante : le contenu d'une gélule est placé dans un flacon contenant 25 ml d'un milieu de pH 1,5. Le flacon est soumis à une agitation de 30 tours/minute à 37°C. Après une heure d'agitation, le pourcentage de fénofibrate libéré de la forme galénique selon l'invention est supérieur à 65 %.

Composition du milieu :

- 118 ml d'acide chlorhydrique normal
- 84 ml de solution d'hydroxyde de sodium normal
- eau distillée : quantité suffisante pour obtenir 1000,0 ml de milieu.

Le pH du milieu est compris entre 1,45 et 1,55.

Les médicaments de l'invention ont en outre montré une diminution de la variabilité des taux sanguins inter et intra patient (sur le même patient, et entre des patients distincts).

## Revendications

1. Médicament sous forme de granules à base de fénofibrate, chaque granule comportant un noyau neutre, une couche à base de fénofibrate et une couche de protection, caractérisé en ce que, dans la couche à base de fénofibrate, celui-ci est présent sous forme de microparticules cristallines de dimension inférieure à 50 microns, avantageusement inférieure à 30 microns, et de préférence inférieure à 10 microns.

2. Médicament selon la revendication 1, caractérisé en ce que les microparticules de fénofibrate sont maintenues par un liant choisi dans le groupe comportant les polymères métacryliques, le polyvinylpyrrolidone et leurs mélanges, les dérivés de la cellulose et les polyéthylènes glycols.

3. Médicament selon une des revendications 1 ou 2, caractérisé en ce que le noyau neutre a un diamètre d'environ 0,3 à 0,6 mm et est constitué d'un corps choisi dans le groupe comportant le glucose, saccharose, lactose et leurs équivalents, et l'amidon, notamment l'amidon de maïs, et leurs mélanges.

4. Médicament selon une des revendications précédentes, caractérisé en ce que la couche de protection représente environ 1 % en poids dans chaque granule, et est formée d'une matière choisie dans le groupe comportant les polymères métacryliques, le polyvinylpyrrolidone et leurs mélanges, les dérivés de la cellulose et les polyéthylènes glycols.

5. Médicament selon une des revendications précédentes, caractérisé en ce que la quantité de liant est telles que la quantité de fénofibrate libéré en une heure dans un liquide à base acqueuse n'est pas inférieure à 65 %.

10 6. Procédé de préparation d'un médicament sous forme de granules, selon une des revendications 1 à 5, caractérisé en ce qu'il comprend l'étape de projeter sur les noyaux une couche extérieure humide et collante, puis l'étape de projeter sur cette couche humide des microparticules de fénofibrate avec évaporation rapide de l'humidité pour empêcher l'humidité de la couche humide de dissoudre les microparticules de fénofibrate, tout en permettant la fixation desdites microparticules de fénofibrate sur le noyau, puis l'on répète ces deux étapes jusqu'à ce qu'une quantité suffisante de fénofibrate soit fixée sur le noyau.

15 7. Procédé selon la revendication 6, caractérisé en ce que la couche humide est formée par une solution dans un alcool pharmaceutiquement acceptable ou par une suspension dans l'eau d'un polymère,

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65



Office européen  
des brevets

**RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE**

Numéro de la demande

EP 87 40 1824

<b>DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS</b>			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. Cl.4)
Y	WO-A-8 201 649 (DESHORS) * Page 3, ligne 15 - page 5, ligne 16 *	1-7	A 61 K 31/235 A 61 K 9/54
Y	EP-A-0 145 558 (ETHYPHARM) * Revendications 1-6 *	1-7	
Y	LU-A- 84 526 (DISTRIBUTA S.A.) * Page 2, lignes 3-24; revendications 1-7 *	1-7	
			----- DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.4) A 61 K
Le présent rapport de recherche a été établi pour toutes les revendications			
Lieu de la recherche	Date d'achèvement de la recherche	Examinateur	
LA HAYE	20-10-1987	TZSCHOPPE, D.A.	
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons	
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire		& : membre de la même famille, document correspondant	